

LO STRESS SUB-CRONICO ESACERBA IL FENOTIPO PRO-TROMBOTICO IN TOPI BDNFVAL66MET

L. Sandrini^{1,2}, A. Ieraci¹, P. Amadio², M. Popoli¹, F.S. Lee³, E. Tremoli², S.S. Barbieri²

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; ²Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano; ³Dipartimento di Psichiatria, Weill Cornell Medical College of Cornell University, New York, USA

Introduzione. Le patologie cardiovascolari rappresentano oggi la principale causa mondiale di mortalità e morbidità con un'incidenza del 20% sulla popolazione, percentuale in crescita nonostante i progressi in ambito diagnostico, chirurgico e farmacologico. È stato osservato come i classici fattori di rischio non siano sufficienti a spiegare la totalità della casistica osservata ed è stato dimostrato come fattori ambientali possano contribuire allo sviluppo e alla progressione delle malattie cardiovascolari, ed in particolare come un ruolo di primo piano sia attribuibile allo stress psicofisico.

È stato osservato come lo stress sia in grado di alterare parametri funzionali a livello cardiovascolare non solo attivando il sistema adrenergico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ma coinvolgendo anche pathways molecolari incluso quello delle neurotrofine, tra cui il Brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) a carico del BDNF, noto come BDNF Val66Met, è associato ad una maggiore incidenza di malattie neuropsichiatriche e neurodegenerative così come ad una maggiore incidenza di infarto acuto del miocardio e trombosi.

In particolare è stato osservato come topi eterozigoti per l'allele mutato (BDNF^{Val/Met}) mostrino un fenotipo ansioso-depressivo solo quando sottoposti a stress sub-cronico, supportando il concetto di interazione gene-ambiente (GxE). Tuttavia nessun dato risulta disponibile riguardo a questa interazione GxE a riguardo della trombosi arteriosa.

Risultati. Topi BDNF^{Val/Met} sottoposti al paradigma di "restraint" sub-cronico due ore al giorno per sette giorni mostrano una maggior propensione allo sviluppo di trombosi arteriosa indotta da FeCl₃. In questi topi, rispetto ai wild-type (WT), lo stress aumenta marcatamente il numero di leucociti circolanti e di piastrine rendendo queste ultime iper-reattive, come mostrato dall'elevata percentuale di aggregati piastrine-leucociti e dalla maggiore espressione di P-selectina e GPIIb/IIIa sulla loro superficie. Inoltre, nonostante nei topi mutanti sottoposti a stress si osservi un aumento nel numero di piastrine reticolate, questo fenomeno non sembra riflettere alterazioni a livello midollare. Infatti, il numero e lo stato di maturazione dei megacariociti a livello del midollo osseo risulta simile a quello osservato nei topi WT stressati. Lo stress sub-cronico porta inoltre ad una riduzione dei livelli di BDNF e ad un aumento dell'attività del fattore tissutale nell'aorta indipendentemente dal genotipo considerato.

Conclusioni. Questo studio rivela una possibile interazione tra il polimorfismo BDNF Val66Met e lo stress nello sviluppo della trombosi arteriosa. Studi su pazienti saranno necessari al fine di chiarire se questa interazione GxE possa risultare utile nella stratificazione dei pazienti con rischio cardiovascolare.

IL TRATTAMENTO CON FENRETINIDE PEGGIORA L'ATEROSCLEROSI NONOSTANTE EFFETTI METABOLICI FAVOREVOLI

S. Manzini¹, M. Busnelli¹, C. Parolini¹, F. Bonacina¹, S.S. Barbieri², L. Sandrini², F. Arnaboldi³, S. Paltrinieri⁴, E. Scanziani⁴, G. Chiesa¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; ²Istituto Cardiologico Monzino; ³Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano; ⁴Dipartimento di Scienze Veterinarie e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano

È noto che la fenretinide, un retinoide di derivazione sintetica studiato principalmente per la prevenzione e il trattamento del cancro, contribuisca alla riduzione della massa grassa e aumenti la tolleranza al glucosio. Questi effetti, combinati alla sua abilità di inibire la sintesi dei ceramidi, hanno fatto ipotizzare che fenretinide potesse avere effetti anti-aterosclerotici.

Per testare questa ipotesi, topi apoE-KO (EKO) femmina di 9 settimane di età sono stati alimentati per 12 settimane con dieta Western, senza supplementazione (controllo), o supplementata con 0.1% w/w fenretinide (n=20 topi/gruppo). Topi C57BL/6J (WT) sono stati similmente arruolati per escludere effetti dipendenti dal genotipo (n=10). Peso e consumo di cibo e acqua sono stati monitorati lungo tutto il periodo di trattamento. Alla fine del trattamento sono stati dosati i lipidi plasmatici e il glucosio ematico (basale e curva di carico) in EKO. Al sacrificio, cuore e aorta sono stati campionati per valutare lo sviluppo di aterosclerosi. Fegato, milza, rene, cuore, polmone e tessuto adiposo bianco addominale sono stati valutati istologicamente.

Nei topi EKO, la somministrazione di fenretinide ha ridotto significativamente il peso, i livelli di glucosio ematico e i livelli di colesterolo, trigliceridi e fosfolipidi plasmatici. Nel fegato, il trattamento ha ridotto significativamente il contenuto di glicogeno e lipidi normalmente osservato a dieta Western. Inaspettatamente, l'assunzione di fenretinide ha causato un abnorme ingrossamento della milza, dove si è osservata una severa atrofia follicolare e un'aumentata ematopoiesi extramidollare. Quest'ultimo fenomeno era rilevabile anche nel fegato, dove altresì si è osservata eritrofagocitosi. Una pesante deposizione renale di emosiderina si è riscontrata nei reni degli animali trattati. Infine, lo sviluppo di aterosclerosi è risultato marcatamente aumentato in EKO trattati vs controllo a livello dell'arco aortico (34.6±7.3% vs 26.1±5.8%, +33%), aorta toracica (14.2±4.9% vs 4.9±2.1%, +190%) e addominale (7.4±3.3% vs 3.3±1.8%, +124%). Calo ponderale e riduzione dell'adiposità viscerale si sono osservati anche in topi WT trattati con il farmaco, assieme ad un minore, ma presente, ingrossamento della milza.

In conclusione, è stato dimostrato come, nonostante i numerosi effetti metabolici positivi, il trattamento con fenretinide possa risultare in un aggravamento severo della patologia aterosclerotica.